临床研究

BIS反馈闭环路靶控输注右美托咪定可减少丙泊酚用量

梁芳果,欧阳铭文,王海棠
南方医科大学南方医院麻醉科,广东 广州 510515

摘要:目的 比较在静脉麻醉中脑电双频指数(BIS)反馈闭环靶控输注(CL-TCI)调控下,右美托咪定(Dex)对丙泊酚用量及对血流动力学的影响。**方法** 需要60例全麻患者参考随机数字表法随机分为D组(n=30)和C组(n=30),D组患者在术前及术中均泵注Dex直至手术结束;C组患者按照同样的方案泵注等量的生理盐水。检测负荷剂量前(T_0),负荷剂量后(T_1),插管即刻(T_2),切皮(T_3),手术开始后30 min(T_4),缝皮(T_5),拔管即刻(T_6)的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR);BIS值的变化;诱导期及维持期间的丙泊酚的用量。术中及术后出现的血流动力学不良事件。**结果** 在BIS反馈闭环靶控输注调控下,Dex可有效减少麻醉诱导时间,诱导期及维持期丙泊酚的用量,差异具有统计学意义(P<0.05)。在拔管即刻,D组的HR,SBP及DBP均较C组减低,差异具有统计学意义(P<0.05)。负荷剂量前后D组与C组的BIS值及血流动力学不良反应的发生率差异均无统计学意义(P>0.05)。**结论** BIS反馈闭环调控下定量证实Dex可减少丙泊酚的用量,同时可减少血流动力学不良反应的发生,不增加麻醉过深的发生率,是较为理想的麻醉辅助药物及镇静药物。

关键词:脑电双频指数;反馈闭环靶控输注;右美托咪定;丙泊酚

Effects of dexmedetomidine on propofol dosage in target-controlled infusion and hemodynamics during laparoscopic surgery under general anesthesia

LIANG Fangguo, OUYANG Mingwen, WANG Haitang
Department of Anesthesiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

Abstract: Objective To assess the effects of dexmedetomidine (Dex) on propofol dosage in target-controlled infusion (TCI) and hemodynamics in patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia. **Methods** Sixty patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia were randomly divided into control group (n=30) and the Dex group (n=30). The patients in Dex group received a loading dose of Dex (1 μg/kg, infused within 10 min) before the surgery followed by continuous infusion at the rate of 0.3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ till the end of the surgery, and the control patients received saline infusion in the same manner. Heart rate, blood pressure, bispectral index (BIS), and propofol dose in TCI were recorded during induction and maintenance of anesthesia. The incidence of hypotension and bradycardia were observed during and after the surgery. **Results** No difference was found in the incidence of hypotension and bradycardia between the control group and Dex group (P>0.05), but heart rate and blood pressure were lower in Dex group during extubation (P<0.05). The dose of propofol in TCI was significantly less in Dex group than in the control group (P<0.05). **Conclusion** Dex can reduce hemodynamic abnormalities caused by extubation and decrease the dosage of propofol in TCI, and may serve as an ideal adjuvant drug for general anesthesia.

Key words: bispectral index; target-controlled infusion feedback; dexmedetomidine; propofol

右美托咪定(Dex)常作为丙泊酚或挥发性麻醉药的辅助用药,或阿片类药物的替代品用于临床麻醉[1]。但Dex对血流动力学的影响限制了其在临床上的应用[2],目前Dex的使用多是基于麻醉医生的临床经验,缺少客观依据。Bispectral Index (BIS)是一种通过分析脑电活动判断麻醉深度的设备,而BIS反馈闭环路靶控输注(CL-TCI)系统维持BIS值在45~60之间,调整麻醉药物,明显优于传统调控方案。本研究应用此系统定量评价Dex应用于全身麻醉诱导及维持时对丙泊酚用量的影响。同时分析Dex对术中血流动力学、术后镇静以及恶心、呕吐等副作用的影响。现报导如下。

收稿日期:2015-03-17
作者简介:梁芳果,主治医师,E-mail: 15294328@qq.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2014年1月~2015年1月于本院行气管内全身麻醉下腹腔镜手术病人60例。年龄18~55周岁,ASA分级I~II级,参考随机数字表法将60例全麻患者随机分为两组:D组30例,年龄43.93±3.58岁,体质量54.44±5.89 kg;C组30例,年龄46.90±2.73岁,体质量54.57±6.36 kg。手术方法:全子宫切除术19例,全胃切

除术18例,胆囊切除术23例。排除标准:年龄<18岁;对术中出现过敏;精神疾病、心血管疾病或肝功能异常;脑功能异常及器质性病变(肿瘤及梗塞);术前24 h内服用过精神疾病类药物,阿片类激动剂或阻滞剂;诱导前BIS值<85(清醒时BIS正常范围85~100)。本研究通过院伦理委员会审核批准,患者均同意并签署知情同意书。

1.2 给药方法

患者常规禁饮、禁食。术前0.5 h予以肌注盐酸戊乙奎醚0.01 mg/kg,静注咪达唑仑0.04 mg/kg。入室后监测心电图、血压,SpO_2和BIS。D组患者在10 min内静脉泵注1 μg/kg的Dex(批号:14100432,江苏恒瑞医药股份有限公司)作为负荷剂量,后以0.3 μg/(kg·h)的速度泵注Dex直至手术结束[3];C组患者按照同样的方案泵注等量的生理盐水。

两组负荷剂量结束后,在BIS监护下使用TCI-III型靶控泵组成环路,BIS值设定为50。丙泊酚(批号:kv569,德国,费森尤斯卡比公司)的血浆靶控浓度设定为5.0 μg/mL,瑞芬太尼为(批号:6140904,宜昌人福药业有限责任公司)4 ng/mL,当BIS值达到50并至少维持30 s后,静注顺阿曲库铵(批号:A20141113上海医药东英药业)0.15 mg/kg,面罩辅助通气待患者意识消失,下颌松弛,行气管插管。间歇正压通气(ip-pv,Drager Febius麻醉机),设定VT8 mL/kg,R12 beats/min,$PETCO_2$ 35~45 mmHg。与设定的反馈系统连接,形成反馈环路。闭环控制参数:BIS>50增加丙泊酚剂量,增药速度0.3 mg/(kg·min);BIS<50停止输注丙泊酚;血压下降可给予补液治疗或血管活性药,如麻黄素或去氧肾上腺素维持;丙泊酚维持血浆靶控浓度设定为3.0 μg/mL。术中间断静脉注射阿曲库铵以保持肌松.

1.3 观察指标

负荷剂量前(T_0),负荷剂量后(T_1),插管即刻(T_2),切皮(T_3),手术开始后30 min(T_4),缝皮(T_5),拔管即刻(T_6)的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR);围手术期BIS值的变化;诱导期及维持期间的丙泊酚的用量。术中及术后出现的血流动力学不良事件。

1.4 统计方法

采用SPSS 15.0统计软件包进行统计分析处理。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用单因素方差分析,$P<0.05$认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况

两组患者年龄、体质量等一般资料比较差异无显著性($P>0.05$,表1)。

2.2 两组各时间点HR,SBP,DBP比较

表1 两组患者一般资料对比

Tab.1 Comparison of general clinical data between two groups (*Mean±SD*, *n*=30)

Group	Case number	Gender(male/female)	Age(years)	Weight(kg)	Operative types		
					Panhysterectomy	Total gastrectomy	Cholecystectomy
D	30	25/5	43.93±3.58	54.44±5.89	9	10	11
C	30	23/7	46.90±2.73	54.57±6.36	10	8	12

表2 各时间点HR、SBP、DBP

Tab.2 HR, SBP and DBP in the two groups at each time points (*Mean±SD*, *n*=30)

Group	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
HR (times/min)							
D	84.27±10.19	66.97±9.87	66.43±11.18	72.37±8.90	68.76±8.53	77.60±9.41	78.57±9.94*
C	79.57±10.91	78.83±11.70	81.37±12.40	74.73±8.39	69.20±7.59	74.60±9.00	84.07±7.34
SBP (mmHg)							
D	122.60±12.81	115.73±13.33	131.37±12.26	127.17±10.86	128.60±10.90	123.50±12.32	132.33±8.91*
C	126.13±9.61	124.17±9.20	132.87±9.37	136.27±11.27	126.10±8.20	123.77±12.35	134.43±13.70
DBP (mmHg)							
D	70.23±7.28	61.67±7.08	70.03±8.47*	74.40±7.75	74.97±6.78	73.93±7.57	78.47±8.45*
C	74.13±7.30	66.33±8.07	71.17±6.82	72.97±6.87	76.23±7.52	77.43±7.82	87.23±5.64

*$P<0.05$ *vs* Group C.

拔管即刻,D组的HR,SBP及DBP均较C组减低,差异具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 Dex负荷剂量对BIS值不良事件的影响(表3)

Dex和生理盐水的负荷剂量均有效减少了BIS

值,差异具有统计学意义(*P*<0.01)。负荷剂量前后D组与C组的BIS值及血流动力学不良反应的发生率差异均无无统计学意义(*P*>0.05)。

表3 Dex负荷剂量对BIS值不良事件的影响

Tab.3 Influence of Dex loading dose on BIS index related adverse events

Item	D	C	*P*
BIS index			
Before loading dose	88.00±4.86	88.70±4.31	**P*<0.05
After loading dose	79.83±8.51	83.47±8.67	**P*<0.05
Haemodynamics adverse events			
Bradyarrhythmia	1	1	*P*>0.05
Hypotension	0	0	

**P*<0.05 *vs* Group C.

2.4 麻醉诱导期的时间,丙泊酚用量,BIS值以及出现的不良事件(表4)

Dex可有效减少诱导时间及诱导期丙泊酚的用量,两组间的差异具有统计学意义(*P*<0.05)。而两组间的BIS值<40的病人数并无统计学差异(*P*>0.05)。

表4 麻醉诱导期的时间,丙泊酚用量,BIS值以及出现的不良事件

Tab.4 Duration, dose of propofol, BIS index and adverse events in anesthesia induction

Item	D	C	*P*
Induction time(seconds)	208.87±96.70	434.43±193.43	**P*<0.01
Dosage of propofol(mg/kg/h)	1.63±0.44	2.06±0.59	**P*<0.05
Cases with BIS index<40	9	6	*P*>0.05
Haemodynamics adverse events			
Bradyarrhythmia	1	0	*P*>0.05
Hypotension	3	8	*P*>0.05

**P*<0.05 *vs* Group C.

2.5 麻醉维持期丙泊酚用量,BIS值以及出现的不良事件

Dex对麻醉维持时间以及BIS<40的病人数无明显影响,而可明显减少麻醉维持过程中丙泊酚的用量(*P*<0.05,表5)。

表5 麻醉维持期的时间,丙泊酚用量,BIS值以及出现的不良事件

Tab.5 Duration, dose of propofol, BIS index and adverse events in anesthesia maintenance

Item	D	C	*P*
Maintenance time(seconds)	182.95±45.30	145.71±49.78	*P*>0.05
Dosage of propofol(mg/kg/h)	3.19±1.96	3.65±1.62	**P*<0.05
Cases with BIS index <40	3	4	*P*>0.05
Haemodynamics adverse events			
Bradyarrhythmia	1	3	*P*>0.05
Hypotension	7	12	*P*>0.05

**P*<0.05 *vs* Group C.

3 讨论

Dex是高选择性α2肾上腺受体激动剂,不仅具有剂量依赖性的镇静作用,还具有镇痛、抗交感、抗应激、稳定血流动力学、预防震颤、利尿等作用,有助于减少术中麻醉药物的用量以及减少手术后苏醒期躁动的发生,常作为麻醉辅助用药用于临床麻醉[4]。

丙泊酚是常用于麻醉诱导、维持、以及ICU危重病人镇静的一种快速、短效的新型静脉麻醉药,但其对循环系统有抑制作用,可引起血压下降、心肌血液灌注及氧耗量下降、外周血管阻力降低;还可抑制二氧化碳的通气反应,表现为潮气量减少、清醒状态呼吸频率增加,且静脉快速注射常致呼吸暂停[5]。因此在不降低麻醉效果的前提下,麻醉医生希望可尽可能减少其用量,以控制不良反应的发生[6]。

术中小剂量的Dex(负荷剂量1 μg/kg,后0.3 μg/(kg·h)泵注Dex)可明显减少麻醉诱导及维持过程中丙泊酚的用量(分别减少21%和13%),及其所致的一系列副作用[7]。挥发性麻醉药例如七氟醚也有类似的"镇静药节约"作用[8],但挥发性麻醉药的大量使用可能引起"空气污染"影响麻醉医师及手术医师的身体健康。所以,Dex在"环保"及减少药物用量方面似乎比挥发性麻醉药更具优势。

Dex虽然具有减少镇静药用量的优点,但其对血流动力学的作用仍然影响其广泛应用。在我们的研究中Dex的负荷剂量后、麻醉诱导以及维持期间,心动过缓的发生率较对照组并未增加。同样,与对照组病人相比,Dex组出现低血压的人数并没有明显增加,而在切皮、拔管、插管等操作时,D组患者血压、心率可维持在更加接近术前水平,即Dex抑制了创伤性刺激引起的心血管反应。全麻气管插管及手术所致的心血管反应是由于刺激引起交感-肾上腺髓质系统活动兴奋,使体内儿茶酚胺浓度迅速升高,达到正常静息状态下约100倍[9],致血压上升及心跳加剧,增加心肌耗氧量和术后心肌缺血心律失常等并发症。Dex抑制上述反应,保持合适的心率对维持心排血量是非常重要的。这些结果与最近发表文章并不一致,研究称年龄超过50岁,合并心脏疾病的患者,或在术中应用大剂量Dex,出现低血压及心

动过缓需要药物治疗的比例明显增加[10]。而在我们的研究中选择的是ASAI~II级的患者,所以并不能武断地下结论——Dex对心血管系统无明显影响。相反地,在选择应用Dex时,需结合患者个体情况,谨慎用药[11]。

此外,由于Dex作用于交感神经末梢,减少去甲肾上腺素的释放,从而使血压下降、心率减慢,使得麻醉医生对于Dex的应用更加谨慎,尤其是在连用丙泊酚等静脉麻醉药时。Dex与丙泊酚联用,常会出现麻醉过深,拔管时间延长[12]。这就需要寻找有效地控制麻醉药物输注,调整麻醉深度,达到既满足手术要求,又能实现麻醉调节的可控性、持续性及平稳性,以期缩短拔管和苏醒时间,更有效地发挥Dex优势。

TCI是基于人群的平均药代动力学所设定的,存在一定的个体差异,单靠TCI调整用药,难以达到个体的精确化[12]。本实验中,通过与BIS的结合构成BIS反馈闭环路靶控输注系统,及时获得反馈信息,调整输药度,控制麻醉深度,很好地实现麻醉调控的个体化。

在本次研究中,麻醉诱导期间,负荷剂量的Dex使得BIS值略有下降,与C组相比并无统计学意义,可见在BIS反馈闭环路靶控输注系统的调控下,Dex并不会增加麻醉麻醉深度。并且负荷剂量的Dex有效减少了诱导的时间及诱导所需的丙泊酚的剂量,对减轻由丙泊酚引起的低血压等副作用具有一定意义。麻醉维持期间的结果与上述类似,Dex的持续小剂量泵注有效减少了麻醉维持过程中丙泊酚的用量,且不增加血流动力学副作用的发生。Dex的应用并未增加麻醉诱导及维持过程中血流动力学不良事件的发生率,与BIS反馈闭环路靶控输注系统的调控有关。而在拔管时,D组的HR,SBP和DBP都较C组显著性降低,可见Dex对术后的镇静具有一定作用。

但BIS在监测Dex镇静作用时有一定的局限性。因为Dex可引起类似于生理睡眠的"纺锤型"脑电图,而BIS应用的算法会把此种脑电图误读为浅麻醉状态,而此种局限性导致丙泊酚的需要量可能比实际应用量多。而我们的试验中并未出现丙泊酚用量增加的情况,可见虽然BIS监测可能存在一些误差,但并不影响证实Dex的镇静药节约作用,对指导临床用药具有重要意义[13]。然而,Dex对阿片类的节约作用各种研究的结果不尽一致[14],可能与其镇静作用大于镇痛作用有关,目前仍缺少有效监测衡量镇痛效果。

综上所述,右美托咪定减少了丙泊酚在麻醉过程中用量,同时不增加任何血流动力学不良反应的发生,不增加麻醉过深的发生率,是较为理想的麻醉辅助药物及镇静药物。但在选择适应症时需结合病人的个体情况,并合理选择剂量。

参考文献:

[1] Ding L, Zhang H, Mi W, et al. Effects of dexmedetomidine on recovery period of anesthesia and postoperative cognitive function after robot-assisted laparoscopicradical prostatectomy in the elderly People[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2015, 40(2): 129-35.

[2] Jung HS, Joo JD, Jeon YS, et al. Comparison of an intraoperative infusion of dexmedetomidine or remifentanil on perioperative haemodynamics, hypnosis and sedation, and postoperative pain control[J]. J Int Med Res, 2011, 39(5): 1890-9.

[3] 中华医学会麻醉学分会. 右美托咪啶临床应用指导意见[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(5): 2775-7.

[4] Liu N, Chazot T, Hamada S, et al. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanil guided by bispectral index: a randomized multicenter study[J]. Anesth Analg, 2011, 112(3): 546-57.

[5] Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, et al. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties[J]. CNS Neurosci Ther, 2008, 14(2): 95-106.

[6] Park HJ, Shin JY, Kim MH, et al. Increased use in propofol and reported patterns of adverse events among anesthetics in Korea[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2015, 71(3): 478-83.

[7] Ergenoglu P, Akin S, Bali C, et al. Effect of low dose dexmedetomidine premedication on propofol consumption in geriatric end stage renal disease patients[J]. Rev Bras Anestesiol, 2015, 65(5): 326-32.

[8] Ohtani N, Kida K, Shoji K, et al. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery[J]. Anesth Analg, 2008, 107(6): 1871-4.

[9] 徐加刚, 张月明, 王绍明, 等. 舒芬太尼和芬太尼对患者气管插管心血管反应抑制效应的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(8): 765-6.

[10] Zhang X, Schmidt U, Wain JC, et al. Bradycardia leading to asystole during dexmedetomidine infusion in an 18 year-old double-lung transplant recipient[J]. J Clin Anesth, 2010, 22(1): 45-9.

[11] Seo KH, Kim YI, Kim YS. Optimal dose of dexmedetomidine for attenuating cardiovascular response during emergence in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy[J]. J Int Med Res, 2014, 42(5): 1139-49.

[12] Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, et al. Target-controlled infusion (TCI) - a concept with a future: state-of-the-art, treatment recommendations and a look into the future[J]. Anaesthesist, 2008, 57(3): 223-30.

[13] Le Guen M, Liu N, Tounou F. et al[J]. Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanil requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind,placebo-controlled trial[J]. Anesth Analg, 2014, 118(5): 946-55.

[14] Effect OI, Postoperative Infusion of Dexmedetomidine on the Quality of Ren C1 ZX. Postoperative analgesia in highly Nicotine-Dependent patients after thoracic surgery: a CONSORT-Prospective, randomized, controlled trial[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32): e1329.

(编辑:孙昌朋)